

Υψηλά ποσοστά επίτευξης μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με απώλεια δόσεων ή μη ικανοποιητική συμμόρφωση στη θεραπεία κατά τη λήψη του φαρμακευτικού συνδυασμού glecaprevir-pibrentasvir (High sustained virologic response rates of glecaprevir-pibrentasvir in patients with dosing interruption or suboptimal adherence)

Philippe J. Zamor, MD¹, Ashley Brown, MD², Douglas E. Dylla, PhD³, John F. Dillon, MD⁴, Anne F. Luetkemeyer, MD⁵, Jordan J. Feld, MD⁶, David Mutimer, MD⁷, Reem Ghalib, MD⁸, Eric Crown, PhD³, Sandra S. Lovell, PhD³, Yiran Hu, PhD³, Christophe Moreno, MD⁹, David R. Nelson, MD¹⁰, Massimo Colombo, MD¹¹, Georgios Papatheodoridis, MD, PhD¹², Juergen K. Rockstroh, MD¹³, Richard Skoien, MBBS, PhD¹⁴, Eric Lawitz, MD¹⁵ and Ira M. Jacobson, MD¹⁶

Εισαγωγή: Όλα τα πανγονοτυπικά, απευθείας δρώντα αντιικά φάρμακα, όπως ο συνδυασμός glecaprevir-pibrentasvir (G/P) αποτελούν τη συνιστώμενη θεραπεία για τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C. Προβληματισμοί ανακύπτουν σε σχέση με την αποτελεσματικότητα των ανωτέρω φαρμάκων σε ασθενείς με μη ικανοποιητική συμμόρφωση στη θεραπεία, ιδίως σε περιπτώσεις μειωμένης διάρκειάς της. Μέσω μετα-αναλύσεων εκτιμήσαμε τη συμμόρφωση στη θεραπεία (μετρώντας τον αριθμό των χαπιών) σε ασθενείς στους οποίους είχε συνταγογραφηθεί glecaprevir-pibrentasvir διάρκειας 8 ή 12 εβδομάδων, την επίδραση της μη συμμόρφωσης στην μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση την 12^η εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (SVR12), τους παράγοντες που σχετίζονται με τη μη συμμόρφωση, αλλά και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με G/P σε εκείνους που τη διέκοψαν.

Μέθοδοι: Τα δεδομένα της μελέτης συλλέχθηκαν από 10 κλινικές δοκιμές φάσης 3, που περιελάμβαναν πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με ηπατίτιδα C και γονότυπο 1-6, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση (χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των ασθενών με συμμόρφωση στη θεραπεία) και από 13 κλινικές δοκιμές φάσης 3, που περιελάμβαναν όλους τους ασθενείς με ηπατίτιδα C (χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των ασθενών με διακοπές κατά τη διάρκεια λήψης θεραπείας).

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθηκαν 2149 ασθενείς στους οποίους η μέση συμμόρφωση στη θεραπεία φάνηκε να είναι 99.4%. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας η συμμόρφωση σε αυτή μειώθηκε (εβδομάδες 0-4: 100%, εβδομάδες 5-8: 98.3% και εβδομάδες 9-12: 97.1%), καθώς και το ποσοστό των ασθενών με >80% ή >90% συμμόρφωση. Το ποσοστό των ασθενών με επίτευξη SVR12 στον αρχικό πληθυσμό της μελέτης μας (intention-to-treat population, ITT) ήταν 97.7% (modified ITT SVR12 99.3%) και παρέμεινε υψηλό στους ασθενείς με μη καλή-συμμόρφωση στη θεραπεία (modified ITT population) (<90%: 94.4%-100%, <80%: 83.3%-100%). Η ύπαρξη ψυχιατρικών διαταραχών συσχετίστηκε με <80% συμμόρφωση και η μικρότερη διάρκεια θεραπείας με >80%. Από τους 2902 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση εκείνων που ελάμβαναν θεραπεία με διακοπές, οι 33 (1.1%) είχαν διακόψει

την G/P θεραπεία για διάστημα >1 ημέρας επιτυγχάνοντας ένα ποσοστό SVR 12 93.9% (31/33). Καμία αποτυχία στη θεραπεία δε διαπιστώθηκε στον πληθυσμό αυτό.

Συμπέρασμα: Τα ανωτέρω ευρήματα υποστηρίζουν την άποψη της επίδρασης της διάρκειας της θεραπείας στη συμμόρφωση σε αυτή. Επιπλέον, επιβεβαιώνουν την ικανότητα «ίασης» που χαρακτηρίζει τα αμέσως δρώντα αντιικά φάρμακα παρά τις «αντίξοες» συνθήκες που μπορεί να προκύψουν, όπως η μη ικανοποιητική συμμόρφωση στη θεραπεία.

Σχόλιο: Η παραπάνω μετα-ανάλυση μελετών υποδηλώνει ότι ούτε η μη ικανοποιητική συμμόρφωση στη θεραπεία ούτε και η απώλεια δόσης επηρεάζουν σημαντικά την επίτευξη SVR12, ακόμη και σε περιπτώσεις λήψης G/P για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια. Μολονότι ο συνδυασμός αυτός δεν αποζημιώνεται στην Ελλάδα, παρά σε πολύ εξαιρετικές περιπτώσεις, τα ευρήματα της μετα-ανάλυσης μπορούν εύλογα να θεωρηθεί ότι ισχύουν και για τους υπόλοιπους διαθέσιμους συνδυασμούς αμέσως δρώντων αντιικών. Τα δεδομένα αυτά μπορεί να αποβούν ιδιαίτερα χρήσιμα στην προσπάθεια θεραπείας ασθενών υψηλού κινδύνου για πτωχή συμμόρφωση σε αυτή (π.χ. χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών), συμβάλλοντας στην επίτευξη του στόχου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για εκρίζωση της ηπατίτιδας C μέχρι το 2030.

Συρίχα Αντωνία

Επικουρική ιατρός, παθολόγος

Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική- Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς "Οι Άγιοι Ανάργυροι", Αθήνα